

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11.09.98.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 07.04.00 Bulletin 00/14.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : INSTITUT FRANCAIS DU PETROLE
— FR et CHIRALSEP SARL — FR.

72 Inventeur(s) : DUVAL RAPHAEL.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 NOUVEAUX POLYMERES RETICULES A BASE DE DERIVES BIS-SILANES, BIS-THIOETHERS, BIS-SULFOXYDES, BIS-SULFONES ET BUTANE DI-YL DE POLYSACCHARIDES ET D'OLIGOSACCHARIDES, ET LEUR MISE EN FORME EN MATERIAUX SUPPORTS.

57 On décrit de nouveaux polymères réticulés à base de dérivés bis-silanes, bis-thioéthers, bis-sulfoxydes, bis-sulfones et butane-di-yl de polysaccharides et d'oligosaccharides, leur mise sous forme de matériaux supports utiles pour la séparation ou la préparation d'énantiomères; un procédé de préparation desdits composés polymères réticulés, un procédé de préparation de billes de matériaux supports contenant lesdits composés polymères réticulés; une méthode d'obtention de billes de matériaux supports utiles en chromatographie ou en synthèse organique; ainsi que l'utilisation desdits matériaux supports contenant les composés polymères réticulés en séparation ou en préparation d'énantiomères, par mise en oeuvre dans des procédés de chromatographie ou de synthèse organique en milieu hétérogène; et l'utilisation desdits composés polymères réticulés sous forme de membranes dans des procédés utilisant la percolation au travers de membranes pour la séparation ou la préparation d'énantiomères.

FR 2 784 108 - A1

BEST AVAILABLE COPY



L'invention concerne de nouveaux polymères réticulés à base de dérivés bis-silanes, bis-thioéthers, bis-sulfoxydes, bis-sulfones et butane-di-yl de polysaccharides et d'oligosaccharides, et leur mise sous forme de matériaux supports utiles pour la séparation ou la préparation d'énantiomères.

5

L'invention concerne également un procédé de préparation desdits composés polymères réticulés ainsi qu'un procédé de préparation de billes de matériaux supports contenant lesdits composés polymères réticulés.

10 L'invention concerne également une méthode d'obtention de billes de matériaux supports utiles en chromatographie ou en synthèse organique.

L'invention concerne également l'utilisation desdits matériaux supports contenant les composés polymères réticulés en séparation ou en préparation
15 d'énantiomères, par mise en oeuvre dans des procédés de chromatographie ou de synthèse organique en milieu hétérogène.

L'invention concerne également l'utilisation desdits composés polymères réticulés sous forme de membranes dans des procédés utilisant la percolation
20 au travers de membranes pour la séparation ou la préparation d'énantiomères.

La séparation d'énantiomères est un domaine en expansion depuis une vingtaine d'années, tant au niveau préparatif qu'au niveau analytique. Ceci est vrai en particulier pour l'utilisation en pharmacie, où la législation impose
25 l'étude séparée des isomères optiques de tout composé entrant dans la composition d'un médicament. Les polysaccharides substitués ont fait l'objet de nombreuses études, et des celluloses déposées physiquement sur support de gel de silice sont commercialisées. De tels composés présentent cependant le désavantage d'être le plus souvent solubles dans les solvants polaires
30 organiques, ce qui limite singulièrement leur utilisation.

Des solutions récentes ont été apportées au problème de la solubilisation, par l'établissement de liaisons covalentes entre le polysaccharide substitué et le support. Kimata et al. ont exposé leurs résultats (Analytical Methods and Instrumentation, vol.1, 23-29 (1993)) sur une phase stationnaire chirale à base de cellulose-tris-2,3,6-(4-vinyl benzoate) déposée sur gel de silice puis polymérisée sur le support.

Les données chromatographiques obtenues avec deux mélanges racémiques tests, sont les suivantes :

	Support déposé		Support déposé et polymérisé	
	Oxyde de stilbène	1-(1-naphtyl éthanol)	Oxyde de stilbène	1-(1-naphtyl éthanol)
k'1	1,08	2,15	1,04	1,47
k'2	1,66	2,84	1,44	1,80
α	1,54	1,32	1,39	1,22
R_s	3,63	2,34	3,82	1,44

où

- k'1 et k'2 sont les facteurs de capacité, c'est-à-dire que, si $i = 1$ ou 2 ,
 $k'_i = (t_{Ri} - t_0) / t_0$,

t_{Ri} étant le temps de rétention du composé i et t_0 le temps mort ;

- α est le facteur de sélectivité : $\alpha = (t_{R2} - t_0) / (t_{R1} - t_0) = k'2 / k'1$

- R_s est le facteur de résolution : $R_s = \frac{1}{4} \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left(\frac{k'2}{1 + k'2} \right) (N)^{1/2}$

N étant le nombre de plateaux déterminé à partir de grandeurs chromatographiques mesurées sur le chromatogramme.

On peut observer, entre le support déposé et le support déposé et polymérisé, une baisse systématique des facteurs de sélectivité obtenus : moins 10 % sur

le trans-stilbène oxyde (α varie de 1,54 à 1,39) et moins 25 % pour le 1-(1-naphtyl)éthanol.

Ce phénomène pourrait s'expliquer par une solubilité partielle du support polymérisé du fait d'une polymérisation incomplète due à une réactivité faible du groupement vinyl benzoate dans des conditions réactionnelles mises en oeuvre.

D'autre part, Kimata et al. ne présentent aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur (brevet ou publication).

Okamoto et al. ont décrit (EP-B-0 155 637) les polymères liés chimiquement à du gel de silice. Ils décrivent en particulier le greffage de cellulose tris-2,3,6-phénylcarbamate sur du gel de silice via un intermédiaire tritylé puis la réalisation de la liaison covalente, entre le gel de silice et le carbamate de polysaccharide partiellement dérivé, par l'action d'un diisocyanate.

Les résultats des analyses élémentaires effectuées lors des différentes étapes de synthèse sont les suivants (EP-B- 0 155 637, page 8 à page 9, ligne 33).

20

	C %	H %	N %
1. Trityl cellulose déposée sur silice	15,40	1,23	0,09
2. Cellulose détritylée déposée sur silice	3,61	0,60	-
3. Cellulose liée à la silice par toluène 2,4 diisocyanate	-	-	-
4. Cellulose phényl carbamate liée à la silice et lavée THF/chloroforme	3,23	0,27	0,45

La perte en taux de greffage entre la cellulose déposée sur silice (2) et le phénylcarbamate de cellulose lié à la silice (4) est importante sachant que le taux de (4) calculé d'après (2) est de l'ordre de 14 % en carbone. On peut donc

estimer la perte en motifs hydrocarbonés à 80 % depuis la réalisation de la liaison covalente, entre le cellulose et la silice, par le bras diisocyanate suivi de la dérivation des OH avec l'isocyanate de phényle et le lavage final au chloroforme.

5

Aucun exemple de séparation dans les solvants polaires n'est donné pour le support obtenu.

Okamoto et al. ont décrit (JP-A-06-206 893) un oligosaccharide lié chimiquement à du gel de silice par l'intermédiaire d'une fonction imine réduite en amine. L'amylose est ensuite régénéré par voie chimioenzymatique à partir de cet oligosaccharide. Les fonctions hydroxyles disponibles sont ensuite dérivées en fonctions carbamates. Aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur n'est donné.

15

D'autre part, il est intéressant de travailler en surcharge importante de colonne pour des applications préparatives. La possibilité d'utiliser 100 % du matériau chiral sous forme de billes de polymère pur de polysaccharides substitués, au lieu de les déposer physiquement sur support, s'est révélée efficace pour augmenter les rendements massiques des processus de chromatographie chirale préparative. Ainsi les brevets EP-B-348 352, et EP-B-316 270 et la demande WO-A-96/27 639 concernent la réalisation de billes de cellulose pour la séparation d'isomères optiques.

25 Toutefois, les billes de polymères purs sont solubles dans les solvants polaires comme les solvants halogénés, le tétrahydrofurane, le dioxane, etc. Il est donc impossible d'utiliser ces solvants purs ou des mélanges avec de fortes proportions de ces derniers, pour réaliser des séparations d'isomères.

30 Afin de pallier cet inconvénient, Francotte et al. ont décrit la polymérisation par rayonnement de polysaccharides dérivés (WO-A- 96/27 615).

Toutefois, le taux de polymérisation semble difficile à maîtriser dans un tel procédé, la réticulation par procédé photochimique intervenant préférentiellement en surface de la bille de polymères, les rayonnements ne pouvant pénétrer à l'intérieur de la bille. Aucun exemple de séparation n'est donné dans un polymère pur.

Francotte et al. ont également décrit dans la demande internationale WO-A-97/04 011 la réticulation chimique de carbamates et d'esters de polysaccharides ne comportant pas de groupe polymérisable. La réticulation a lieu selon l'auteur en présence d'initiateur de polymérisation radicalaire. Le mécanisme réactionnel et la structure des produits obtenus ne sont pas décrits. Aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur n'est donné.

Lange a décrit (US-A-5 274 167) la polymérisation de dérivés d'acide méthacyclique optiquement actifs, la structure du support n'étant pas explicitée. Aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur.

Minguillon et al. ont décrit la synthèse de carbamates de cellulose partiellement dérivés avec un chlorure d'undécénoyle. Toutefois, la structure du support n'est pas explicitée (J. of Chromatog. A 728 (1996), 407 - 414 et 415-422).

Oliveros et al. (WO-A-95/18 833) décrivent des dérivés de polysaccharides comportant un radical éthylénique et déposés sur un support de gel de silice comportant des groupements vinyles puis polymérisés. Aucun exemple de séparation n'est donné avec un solvant polaire pur.

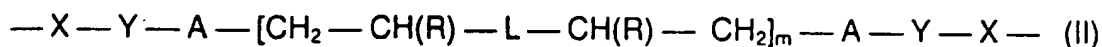
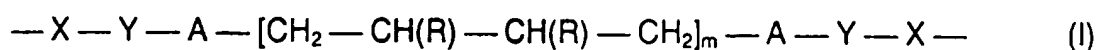
L'invention concerne des nouveaux composés polymères réticulés par l'intermédiaire de liaisons covalentes entre des chaînes distinctes d'un enchaînement osidique de dérivés de polysaccharides ou d'oligosaccharides, lesdites liaisons covalentes comportant des fonctions butane di-yl, bis-silanes, bis-thioéthers, bis-sulfoxydes ou bis-sulfones.

Ces nouveaux composés polymères réticulés sont insolubles dans les solvants organiques polaires comme par exemple le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, le chloroforme, le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chlorure d'isopropyle, le chlorobutane, l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile, le nitrométhane, les
 5 alcools comme le méthanol et l'éthanol, et les esters comme l'acétate d'éthyle ou de butyle.

Des billes de matériaux supports contenant lesdits composés polymères réticulés sont utiles pour la séparation d'énantiomères par chromatographie
 10 liquide ou supercritique. De façon surprenante, un traitement à chaud, jusqu'à 80 °C, dans des solvants organiques polaires, desdits matériaux supports, n'altère pas leur propriété de discrimination chirale lorsqu'ils sont mis en oeuvre dans des procédés de séparation énantiosélective.

15 Cette propriété est particulièrement intéressante dans l'industrie pharmaceutique, car la possibilité d'utiliser des mélanges éluants constitués de solvants organiques polaires, purs ou en fort pourcentage, en chromatographie chirale préparative pour la séparation industrielle de mélanges racémiques par exemple, permet d'augmenter très sensiblement la concentration des solutés
 20 pendant le déroulement du processus chromatographique. La consommation de solvant s'en trouve amoindrie et la productivité de la séparation autant améliorée.

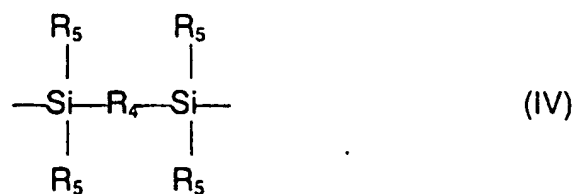
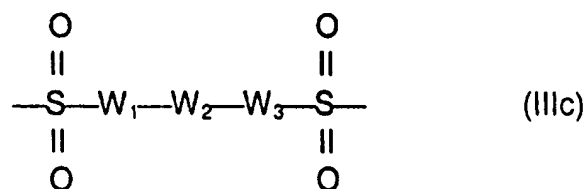
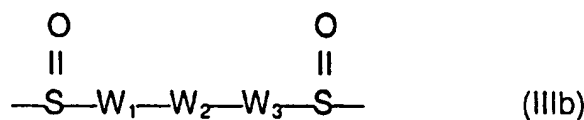
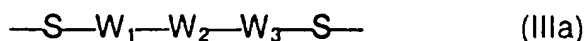
Les composés polymères réticulés sont caractérisés en ce qu'ils comportent un
 25 radical de formule générale (I) ou (II) :



30

dans lesquelles X représente un atome d'oxygène ou le groupement —NH, m est le nombre entier non nul au plus égal à 5, R représente un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente une simple liaison, un groupe —NH—CO—, un groupement —NH—CS— ou un groupement —CO—, A représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant 1 à 21 atomes de carbone, un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone, L représente un radical bis-thioéther, de formule générale (IIIa), bis-sulfoxyde de formule générale (IIIb), ou bis-sulfone, de formule générale (IIIc), ou un bis-silane de formule générale (IV) :

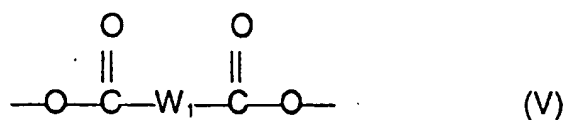


où S représente un atome de soufre et O un atome d'oxygène et Si un atome de silicium ; et où

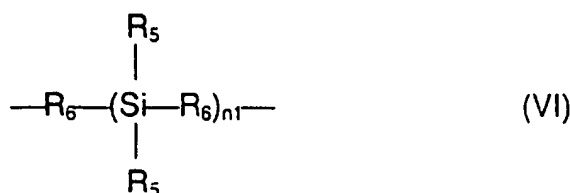
—W₁ et W₃ identiques ou différents, représentent chacun :

- un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 21 atomes de carbone, un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone, ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone.

-W₂ représente une simple liaison, W₁, un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un diester symétrique de formule



R₅ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou l'hydrogène, et R₄ représente le radical



où R₆ est (CH₂)_{n2} ou l'oxygène et où n₁ varie de 0 à 3 000 et n₂ de 0 à 10.

Les radicaux arylènes contenus respectivement dans les radicaux des formule générale (I) et (II) peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro. Les radicaux arylènes contenus dans les radicaux de formule générale (I) et (II) sont, de préférence, des radicaux phénylènes ou des radicaux naphtylènes, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkyloxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupe nitro.

Les composés polymères réticulés selon l'invention et possédant un radical de formule générale (II), et plus particulièrement un radical de type bis-thioéther

de formule générale (IIIa), peuvent être transformés en composés comportant les formules générales (IIIb) ou (IIIc) par oxydation à l'aide de composés oxydants pour conduire à des fonctionnalités de type bis-sulfoxyde ou de type bis-sulfone.

5

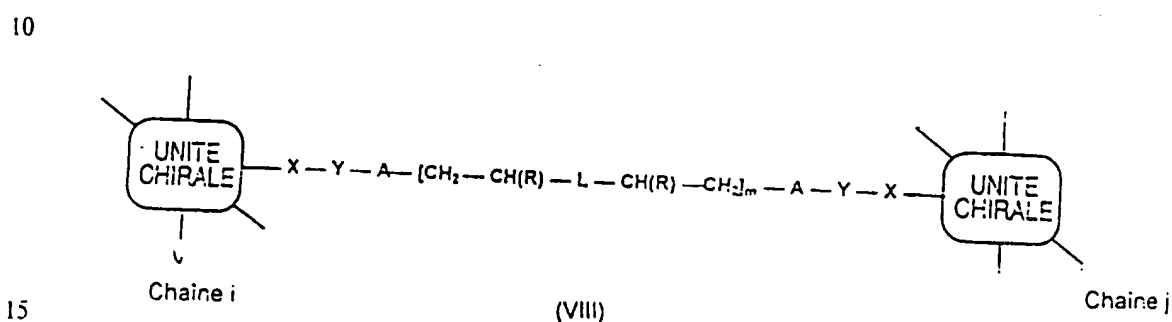
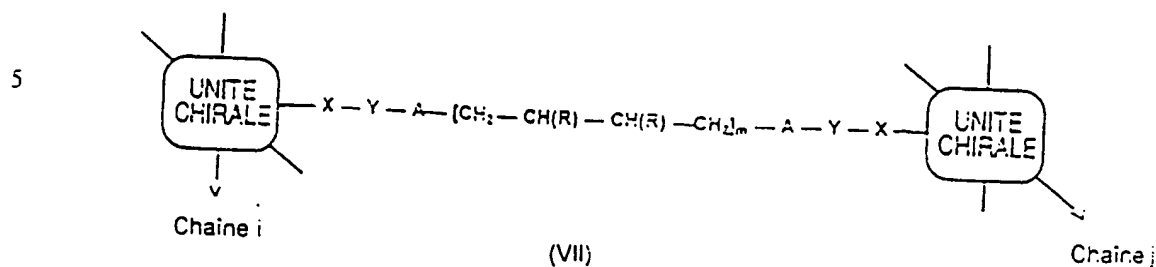
La transformation de fonctions thioéthers en fonctions sulfoxydes et sulfones est connue per se et utilise plusieurs agents oxydants. L'obtention de sulfoxydes à partir de thioéthers peut être réalisée en utilisant l'eau oxygénée ("Organic Compounds of Bivalent Sulfur" vol.2, pp 64-66, Chemical Publishing
10 Company, New-York, 1960), ou l'indobenzène-dichlorure (Barbieri, J. Chem. Soc. C659, 1968), ou le métaperiodate de sodium (Léonard, J. Org. Chem. 27, 282, 1962) ou le tertibutyloxychlorure (Walling, J. Org. Chem. 32, 1286, 1967) ou les peracides.

15 Les fonctions sulfoxydes obtenues peuvent être subséquentement transformées en fonctions sulfones à l'aide de permanganate de potassium ou d'eau oxygénée (Heubert, Chem. Comm., 1036, 1968 et Curci, Tetrahedron Lett., 1749, 1963).

20 L'agent oxydant préférentiellement utilisé est l'eau oxygénée. Le solvant réactionnel est en général de l'eau, un alcool ou un solvant organique miscible avec l'eau. La réaction est conduite à une température comprise entre 10 et 40 °C et la durée de réaction varie de 1 à 8 heures.

25 Les composés polymères réticulés selon l'invention sont caractérisés en ce que les radicaux de formule générale (I) et (II) sont liés à des unités chirales osidiques d'un enchaînement linéaire, ramifié ou cyclique d'un dérivé de polysaccharide ou d'oligosaccharide selon les formules générales (VII) et (VIII) qui suivent.

30



où X, Y, A, R, L et m ont la même signification que dans les formules générales (I) et (II) et dans lesquelles le symbole "unité chirale", qui sera désignée par formule (IX), est l'unité chirale osidique d'un enchaînement linéaire, ramifié ou cyclique d'un dérivé de polysaccharide ou d'oligosaccharide, étant entendu que "chaîne i" et "chaîne j" symbolisent le fait que les unités chirales à chaque extrémité des radicaux de formules (I) et (II) sont situées sur des chaînes distinctes, ou des enchaînements distincts d'unités osidiques, au sein du polysaccharide ou de l'oligosaccharide.

En effet, l'insolubilité constatée des composés polymères réticulés selon les formules générales (VII) à (VIII) dans les solvants polaires, même à haute température, ne peut être conférée que par une réticulation tridimensionnelle du polysaccharide, cette réticulation se produisant par réaction entre les

différentes chaînes constituant le dérivé de polysaccharide et conduisant à une modification drastique des propriétés de solubilité.

De façon surprenante, les matériaux supports obtenus possèdent une stabilité remarquable dans tous les solvants organiques, et plus particulièrement dans les solvants organiques polaires à fort pouvoir dissolvant pour les dérivés benzoates et carbamates de polysaccharides, comme le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofurane, le dioxane ou le toluène.

De manière également surprenante, ces matériaux supports sont stables dans les solvants cités précédemment jusqu'à des températures pouvant dépasser 80 °C. Par exemple un test de sélectivité (α) effectué sur l'indapamide avec un matériau support synthétisé selon l'exemple 1 présenté plus loin a montré que le facteur de sélectivité α ($\alpha = 1,32$ dans le 1,2 dichloroéthane à 100 %) déterminé selon l'exemple 2 également présenté plus loin n'est pas affecté par le passage d'environ 1000 volumes morts de colonne des solvants suivants :

Solvants	Solvants
Diisopropyléthér	Propionitrile
Diéthyléthér	Benzène
Dibutyléthér	Chlorure de butyle
Tert-butyl méthyléthér	Chloroheptane
Acétaldéhyde diéthyl acetal	111-trichloréthane
1,4-dioxane	Dichloro 1,2-éthane
Ethylèneglycol diméthyléthér	Trifluoroéthanol
2-méthoxy éthyl éther	Hydroperoxyde de tert-butyle
Ethyl butyrate	Acétate de butyle
Méthanol	Ethanol
Isopropanol	1-butanol
Acétonitrile	Dichlorométhane
Chloroforme	Tétrahydrofurane
Acétate d'éthyle	Nitrométhane
Acétone	Méthyléthyl cétone

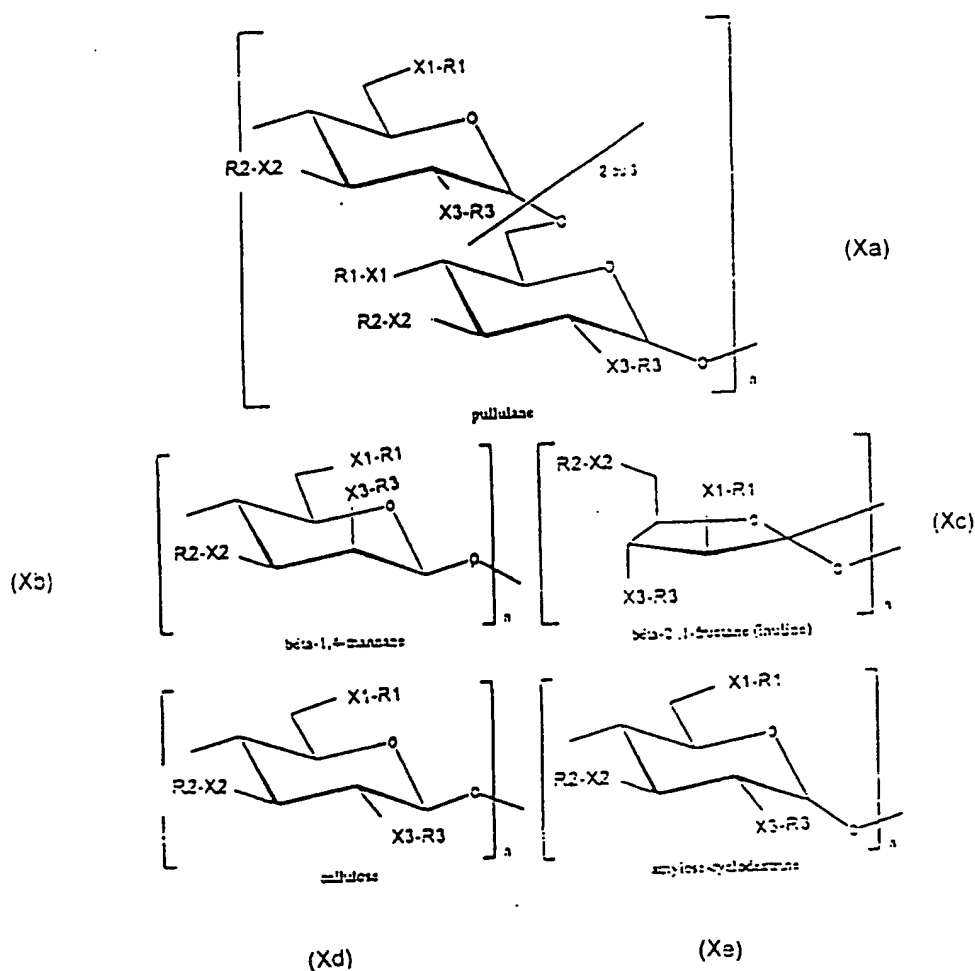
Ces propriétés permettent d'envisager la mise en oeuvre des matériaux supports dans des procédés de séparation ou de préparation d'énantiomères utilisant tout type de solvant polaire jusqu'à des températures pouvant

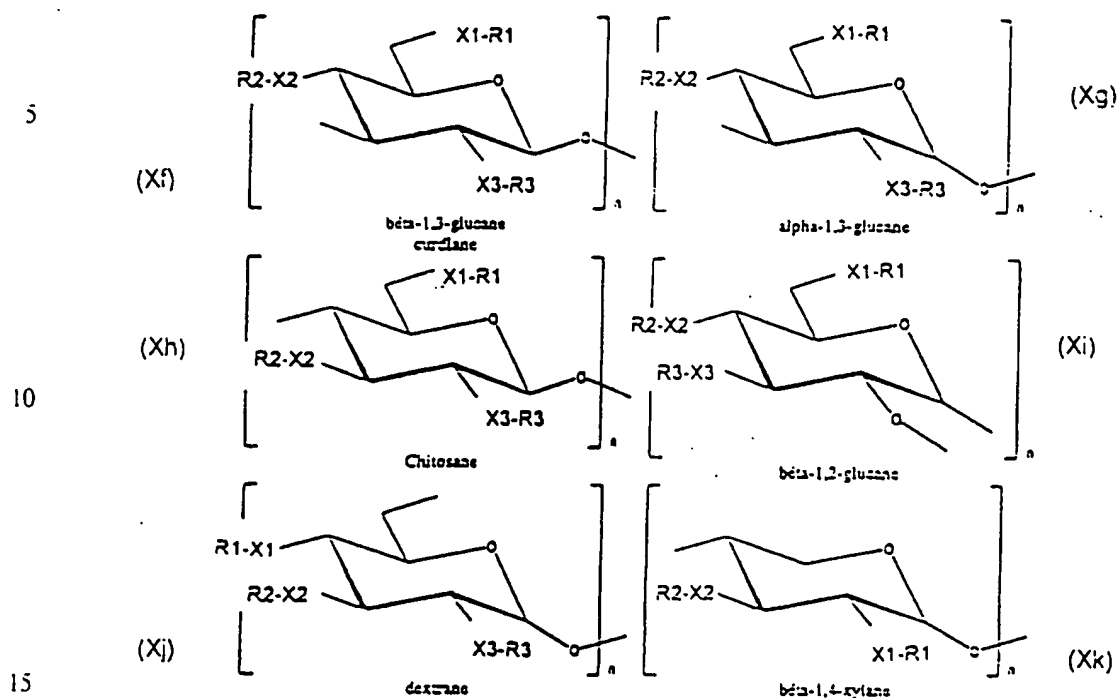
dépasser 80 °C, ce qui semble particulièrement intéressant pour des applications industrielles.

La synthèse des composés de formule générale (VII) et (VIII) est réalisée en deux étapes :

- synthèse de dérivés de polysaccharides ou d'oligosaccharides activés et portant des doubles liaisons éthyléniques ; et
- réticulation chimique des doubles liaisons éthyléniques sur elles-mêmes par un mécanisme radicalaire, ou par réaction d'au moins deux doubles liaisons éthyléniques avec des composés bifonctionnels comportant des fonctions bis-thiols ou bis-hydrogénosilanes.

Les dérivés activés portant des doubles liaisons éthyléniques sont des dérivés de polysaccharides ou d'oligosaccharides de formules générales (Xa) à (Xk) :



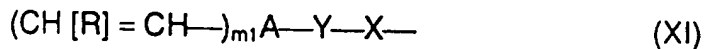


Dans ces formules,

a) les symboles X_1 , X_2 et X_3 , identiques ou différents, représentent chacun un
20 atome d'oxygène ou le groupement —NH— ;

b) chacun des symboles R_1 , R_2 et R_3 représente indépendamment :

- un radical éthylénique ayant la formule générale :



dans laquelle m_1 est un nombre entier non nul au plus égal à 5, Y représente
25 un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié,
ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente une simple liaison ou un
groupement —NH—CO— , un groupement —NH—CS— ou un groupement
 —CO— , A représente une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié
ayant de 1 à 21 atomes de carbone, un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes
30 de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone, et où
X représente indifféremment X_1 , X_2 ou X_3 ;

- ou un radical ayant la formule $A_2-A_1-CX_5-$ (XII) dans laquelle X_5 représente un atome d'oxygène ou de soufre, A_1 représente une simple liaison ou un groupement $-NH-$ et A_2 représente un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone, un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone ;
- ou un atome d'hydrogène ou un groupe NO_2 ;

n étant un nombre entier compris entre 5 et 20 000, étant entendu que dans chaque unité chirale osidique (Xa) à (Xk), l'un au moins des symboles X_1 , X_2 et X_3 représente un atome d'oxygène, et que dans au moins une partie des unités osidiques chirales constituant une des chaînes du dérivé de polysaccharide, l'un au moins des symboles R_1 , R_2 ou R_3 représente un radical de formule générale (XI) et l'un au moins des symboles R_1 , R_2 ou R_3 représente un radical de formule générale (XII).

- Les radicaux arylènes ou aryles contenus respectivement dans les radicaux de formule générale (XI) et (XII) peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro. Les radicaux arylènes contenus dans les radicaux de formule générale (II) sont, de préférence, des radicaux phénylènes ou des radicaux naphtylènes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro.

Les radicaux aryles contenus dans les radicaux de formules générale (XII) sont, de préférence, des radicaux phényles ou des radicaux naphtyles, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkyloxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro.

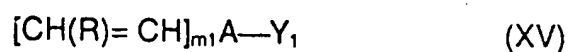
Généralement, les dérivés de polysaccharides selon l'invention ont un degré de polymérisation compris entre 5 et 20 000 et de préférence entre 10 et 500.

Généralement, les dérivés de polysaccharides selon l'invention contiennent de 0 à 3, de préférence de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (XI) par unité osidique de formule générale (Xa) à (Xk), et de 0 à 3, de préférence de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (XII) par unité structurale de formule générale (Xa) à (Xk).

Généralement, les dérivés de polysaccharides selon l'invention dérivent de l'amylose, de la cellulose ou du chitosane.

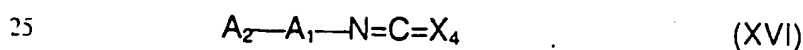
Selon l'invention, les dérivés de polysaccharides peuvent être obtenus

- par action sur un polysaccharide non protégé d'un composé de formule générale :



dans laquelle R, m_1 et A sont définis comme précédemment et Y_1 représente un atome d'halogène (chlore, brome), un groupe $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ou $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ ou un groupe $-\text{CO}-\text{Z}$ dans lequel Z représente un atome d'halogène (chlore, brome), pour introduire un radical éthylénique de formule générale (XI) ;

- et/ou par action d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate de formule générale :



dans laquelle A_2 et A_1 sont définis comme précédemment et X_4 représente un atome d'oxygène ou de soufre

- ou d'un composé de formule générale :



10
21.01.00

dans laquelle A_2 et A_1 sont définis comme précédemment, et Z_1 représente un atome d'halogène (chlore, brome), pour introduire un radical de formule générale (XII).

- 5 Selon l'invention, l'introduction des radicaux de formule générale (XI) et/ou (XII) s'effectue dans les conditions habituellement utilisées pour préparer un éther, un ester, un amide, un carbamate, un thiocarbamate, une urée ou une thiourée, à partir de l'alcool ou de l'amine correspondant.
- 10 L'ordre d'introduction des réactifs de formule générale (XV), (XVI) ou (XX) influe sur les caractéristiques énantiosélectives des phases stationnaires chirales obtenues à partir des polysaccharides ainsi modifiés.

Les dérivés de polysaccharides selon l'invention sont obtenus à partir de
15 polysaccharides, c'est-à-dire possédant dans leur structure la répétition d'une même unité osidique chirale, comme symbolisé dans les formules générales (Xa) à (Xk).

Toutefois, ces dernières formules ne représentent qu'une partie de la réalité,
20 car un polysaccharide est constitué de chaînes distinctes d'enchaînements osidiques, le nombre de chaînes étant variable ainsi que la longueur des enchaînements osidiques représentée par le nombre n des formules (Xa) à (Xk). Chacune des formules (Xa) à (Xk) représente l'un quelconque des enchaînements d'un polysaccharide et constitue l'une des chaînes parmi
25 d'autres au sein du polysaccharide. Les cas par exemple des cyclomaltohexaose, heptaose et octaose ou α , β , γ -cyclodextrines contenues dans l'invention est plus simple dans la mesure où n est déterminé et identique pour tous les enchaînements (cycliques) distincts.

30 Les dérivés de polysaccharides selon l'invention sont solubles dans les solvants organiques polaires comme ceux indiqués dans le tableau de la page 12.

Après réticulation chimique selon l'invention, ils conduisent aux nouveaux polymères réticulés de formule générale (I) et (II) et deviennent totalement insolubles dans ces mêmes solvants.

- 5 Les dérivés de polysaccharides portant des doubles liaisons éthyléniques sont symbolisés par les composés de formules générales (Xa) à (Xk) comportant un radical éthylénique de formule générale (XI).

10 Les fonctions éthyléniques de ces radicaux sont mises en réaction sur elles-mêmes ou sur des composés comportant des fonctions thiols ou hydrogénosilanes.

La réaction entre des doubles liaisons éthyléniques est connue per se et peut être conduite grâce à un mécanisme intermédiaire d'addition de radicaux libres
 15 (Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 2^{ème} édition, Chapitre 15, Mac Graw-Hill Series in Advanced Chemistry). L'initiateur de radicaux libres est en général un peroxyde, comme le peroxyde de benzoyle ou un composé diazo comme l' α,α' -azo-isobutyronitrile. La réaction est menée dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane ou le toluène à des températures variant
 20 de 20 à 200 °C. La réaction mise en jeu est la suivante :

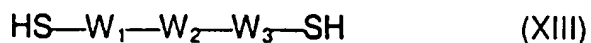


où les symboles X, Y, A, R, et m sont identiques à ceux décrits dans les formules (I) et (II), et m₁ est défini comme dans la formule (XI),
 30 et où les radicaux de formule (XVII) représentent un cas particulier de composés comportant un radical de formule générale (I).

La réaction d'addition anti-Markovnikov de fonctions thiols sur des doubles liaisons éthyléniques, en présence d'initiateur de radicaux libres, qui conduit à la formation de liaisons thioéthers est connue per se.

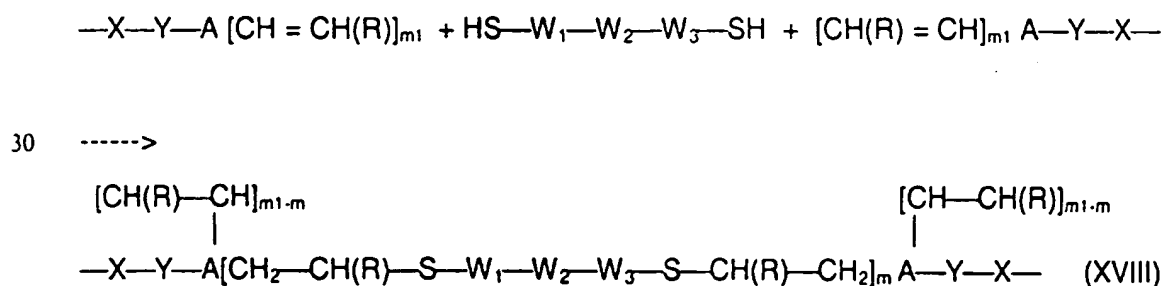
- 5 Par exemple, Rosini et coll. ont décrit l'immobilisation d'alcaloïdes de quinquina via une liaison thioéther dans Tetrahedron Lett. 26, 3361-3364, 1985. Plus récemment, Tambute et coll. ont décrit l'immobilisation de dérivés de tyrosine selon la même technique dans New J. Chem. 13, 625-637, 1989. Plus récemment encore, Caude et coll. ont exposé les résultats de leurs travaux et
10 ont montré l'avantage d'un lien covalent thioéther en terme de stabilité chimique dans J. Chromatogr. 550, 357-382, 1991.

Les composés éthyléniques comportant les radicaux de formule générale (XI) sont mis en solution un solvant tel que par exemple le toluène, le chloroforme
15 ou le tétrahydrofurane, en présence d'un composé bis-thiol de formule générale :



où W_1 , W_2 , et W_3 représentent des symboles identiques aux symboles des
20 composés de formule générale (IIIa), (IIIb) ou (IIIc).

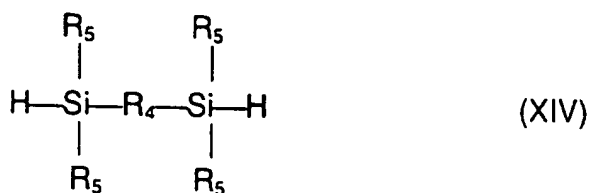
Les bis-thiols préférés sont choisis parmi les composés commercialement disponibles comme l'éthane-dithiol ou le butane-dithiol. La réaction est menée à une température de 20 à 110 °C en présence d'un initiateur de radicaux
25 libres, comme le peroxyde de benzoyle par exemple. La réaction chimique mise en jeu est la suivante :



où X, Y, A, R, sont des symboles identiques à ceux décrits dans la formule (II),
R₄ et R₅ sont des symboles identiques à ceux décrits dans la formule (IV), les
radicaux de formule générale (XVIII) représentent un cas particulier de radical
de formule générale (II) et L représente un radical de formule générale (IIIa)
5 qui peut être subséquemment transformé en radical de formule générale (IIIb)
ou (IIIc) par oxydation.

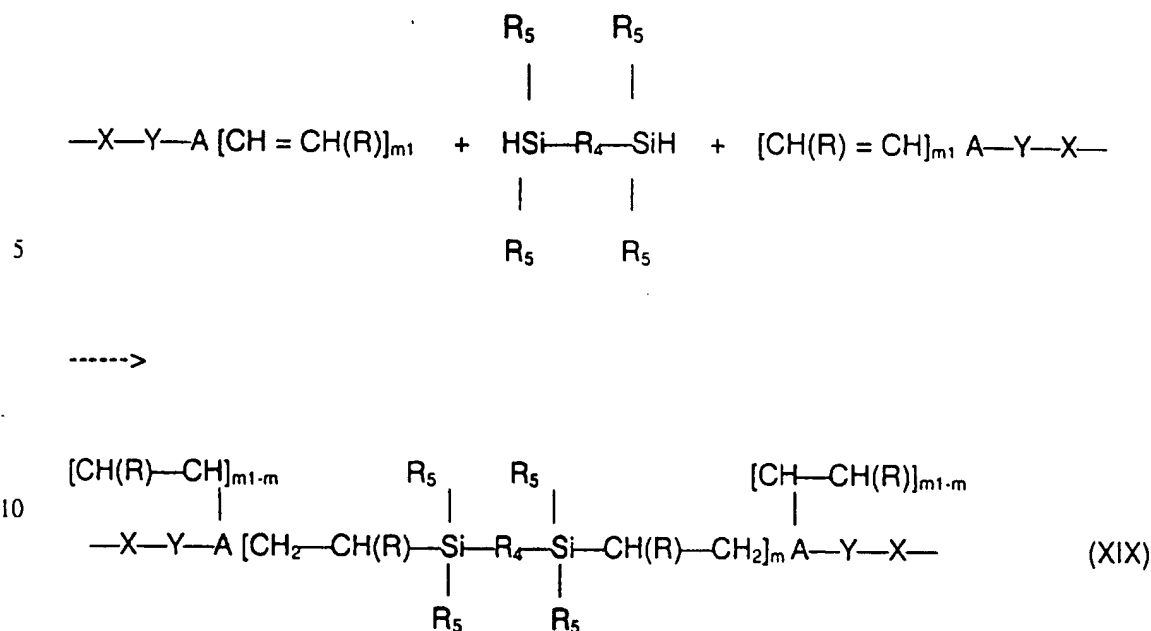
L'hydrosilylation de doubles liaisons éthyléniques par des hydrogénosilanes
est connue per se et utilisée pour la création de liaisons silicium-carbone. Par
10 exemple, Stuurman, H.W., dans Chromatographia, Vol. 25, n°4, April 1988, pp
265 à 271, a décrit la séparation d'énantiomères par utilisation d'une phase
stationnaire à base de quinine hydrosilylée liée à du gel de silice par liaison
covalente.

15 La polymérisation par hydrosilylation est connue per se et a été décrite dans J.
Chromatogr. 1992, 594, 283-290. Cette réaction utilise des hydrosilanes ou
des hydrosiloxanes qui peuvent être représentés par la formule générale
suivante :



25 où R₄ représente un radical de formule générale (VI) défini plus haut et R₅ a la
même signification que dans le radical de formule générale (IV) défini plus
haut.

30 La réaction est la suivante :



- 15 Les radicaux de formule générale (XIX) représentent un cas particulier de radical de formule générale (II) où L représente un radical de formule générale (IV).

La réaction d'hydrosilylation est menée dans un solvant inerte vis-à-vis de l'hydrosilylation comme le toluène, le dioxane, le chloroforme, le tétrahydrofurane ou des mélanges de ces solvants. Un catalyseur métallique est nécessaire pour favoriser la cinétique de la réaction, comme un complexe de platine ou de rhodium. Le complexe métallique préféré est l'acide hexachloroplatinique. Les hydrogénosilanes préférés sont les bis-hydrogénosilanes comme le 1,1,4,4,-tétraméthylidisilyléthylène ou le 1,1,3,3,-tétraméthylidisiloxane. La température de la réaction varie de 50 à 180 °C, la température préférée étant 100 °C.

Les composés polymères réticulés selon l'invention possèdent leur propriété d'insolubilité dans les solvants organiques par le fait que la réticulation est réalisée entre les chaînes du polymères et que les liaisons inter-chaînes comportent un radical de formule générale (I) ou (II).

La structure générale d'un polymère réticulé peut être représentée par la formule générale (VII) ou (VIII) où le symbole unité chirale de formule générale (IX) représente une unité chirale osidique, d'une chaîne de dérivé de polysaccharide ou d'oligosaccharide de formule générale (Xa) à (Xk), possédant des radicaux éthyléniques de formule générale (XI), ceux-ci ayant été subséquentement mis en réaction sur eux-mêmes ou avec des bis-thiols de formule générale (XIII) ou des bis-hydrogénosilanes de formule générale (XIV) pour conduire à la formation de radicaux de formules générales (XVII), (XVIII) et (XIX), et pouvant être représentés par les radicaux de formule générale (I) et (II).

La réticulation entre les chaînes des dérivés de polysaccharides, constatée par l'insolubilisation subséquente dans les solvants organiques polaires desdits dérivés de polysaccharides précédemment solubles est symbolisée par le fait que, dans les formules générales (VII) et (VIII), les deux symboles de formule générale (IX) "unité chirale" sont indiqués appartenir à une chaîne i et à une chaîne j distinctes l'une de l'autre.

Les nouveaux polymères réticulés selon l'invention peuvent être mis sous forme de matériaux supports selon deux procédés différents :

- * matériaux supports consistant en des billes contenant essentiellement lesdits nouveaux polymères réticulés ;
- * matériaux supports consistant en des supports poreux commerciaux contenant un pourcentage desdits nouveaux polymères réticulés inférieur à 80 %.

L'obtention de matériaux supports consistant en des billes contenant essentiellement lesdits nouveaux polymères réticulés est réalisée en deux étapes :

- a) Les dérivés de polysaccharides de formules générales (Xa) à (Xk) sont mis en solution dans un solvant organique polaire comme le toluène, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,4-dioxane, le solvant préféré étant

l'oxyde de mésityle. La concentration est de 1 gramme de dérivé (Xa) à (Xk) pour 10 à 50 ml de solvant organique. La concentration préférée est de 1 g pour 30 ml. Cette solution est coulée sur une solution aqueuse, de 10 à 200 ml, contenant des agents tensioactifs ioniques, anioniques ou cationiques et des stabilisants d'émulsion de types polymères hydroxylés contenant plus de 16 atomes de carbone.

Les agents tensioactifs préférés sont des agents tensioactifs anioniques, et parmi ceux-ci le dodécyl sulfate de sodium. Parmi les polymères hydroxylés contenant plus de 16 atomes de carbone, les alcools polyvinyliques sont préférés.

La concentration en dodécyl sulfate de sodium varie de 0,1 à 5 %, la concentration préférée étant de 0,7 %. La concentration en alcool polyvinylique varie de 0,1 à 10 %, la concentration préférée étant de 1 % pour un alcool polyvinylique de masse molaire comprise entre 13 000 et 23 000.

Les deux phases sont émulsionnées sous agitation, la vitesse d'agitation variant de 10 à 3 000 tours/minute, la vitesse préférée étant de 500 tours/minute. L'émulsion est ensuite chauffée au-dessus du point d'ébullition du solvant organique pour éliminer celui-ci, la température préférée étant de 95 °C.

Des billes contenant essentiellement les dérivés polymères de formules (Xa) à (Xk) sont obtenues. Elles ont un diamètre variant de 0,1 à 300 μm et leur forme est sensiblement sphérique. Les diamètres de billes préférés varient de 3 à 40 μm et dépendent de la vitesse d'agitation de l'émulsion. La surface spécifique des billes obtenues varie de 1 à 600 m^2/g . La surface spécifique préférée étant de 20 à 80 m^2/g .

Les billes contenant essentiellement les dérivés de polysaccharides de formule générale (Xa) à (Xk) sont mises en suspension dans des solvants organiques ou aqueux dans lesquels elles sont insolubles, comme l'eau, les alcanes linéaires ou ramifiés ou les alcools. Les solvants organiques préférés sont l'hexane et l'heptane. La concentration de billes desdits dérivés de polysaccharides varie de $\frac{1}{2}$ poids/volume à 1/1000, la

concentration préférée étant de 1/10. L'agent réticulant est ensuite additionné à reflux du solvant. Il est choisi parmi les composés de formule générale (XIII) ou (XIV), les agents réticulants préférés étant l'éthane-dithiol, le butane-dithiol, le 1,1,4,4-tétraméthylidisilyléthylène ou le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane. L'addition d'un initiateur de radicaux libres comme agent réticulant est nécessaire pour obtenir les composés réticulés de formule générale (I).

La quantité d'initiateur de radicaux libres varie de 0,1 à 5 % en poids par rapport aux poids de billes de départ, la quantité préférée étant de 1 %. La quantité de composés de formule générale (XIII) ou (XIV), calculée sur le nombre de radicaux de formule générale (XI) portant les doubles liaisons éthyléniques réactives contenues dans les composés de formules (Xa) à (Xk) peut varier de la stoechiométrie à 10 fois la stoechiométrie, la quantité préférée étant celle correspondant à 4 fois la stoechiométrie.

L'initiateur de radicaux libres préféré est le peroxyde de benzoyle. L'utilisation de composés de formule générale (XIII) nécessite également l'usage d'un initiateur de radicaux libres pour favoriser l'addition anti-Markovnikov. La quantité d'initiateur de radicaux libres varie de 0,1 à 5 % en poids de la quantité de composé de formule (XIII) utilisée, la quantité préférée étant de 1 %. L'initiateur de radicaux libres préféré est le peroxyde de benzoyle. La température de réaction varie de 30 à 100 °C, la température préférée étant de 80 °C. La durée de la réaction varie de 12 heures à 5 jours, la durée préférée étant de 24 heures.

La suspension est filtrée puis lavée avec un rapport de 1/1 à 1/100 (poids/volume) de préférence de 1 g pour 10 ml dans un solvant organique polaire dans lequel les dérivés de polysaccharides de formule générale (Xa) à (Xk) sont solubles. Le solvant préféré est le tétrahydrofurane. On élimine ainsi les composés (Xa) à (Xk) non réticulés.

On obtient des matériaux supports consistant en des billes contenant essentiellement lesdits nouveaux polymères réticulés.

b) Les dérivés de polysaccharides de formule générale (Xa) à (Xk) sont mis en solution dans un solvant organique polaire, comme le toluène, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le 1,4-dioxane, le solvant préféré étant le tétrahydrofurane. La concentration est de 1 gramme de composé (Xa) à (Xk) pour 10 à 50 ml de solvant organique, la concentration préférée étant de 1 g dans 30 ml. Un support poreux commercial sous forme de solide pulvérent est additionné. Son diamètre de particule varie de 1 à 300 μm , le diamètre préféré étant compris entre 3 et 30 μm . Son diamètre de pore varie de 30 à 10 000 Å, le diamètre préféré étant de 300 Å. La nature chimique du support poreux est variable et peut être minérale ou organique, comme le gel de silice, l'alumine, la zircone, le carbone ou le polystyrène divinylbenzène ou les polyacrylamides. Le support préféré est le gel de silice. La quantité de composé de formule générale (Xa) à (Xk) par rapport à la quantité de support varie de 1 à 80 %, la quantité préférée étant de 20 %.

La suspension obtenue est ensuite évaporée sous vide ou à pression ordinaire, à une température de 20 à 150 °C, la température préférée étant de 80 °C.

Les supports poreux contenant un pourcentage inférieur à 80 % de composés de formules générales (Xa) à (Xk) sont mis en suspension dans des solvants organiques ou aqueux caractérisés en ce qu'ils ne solubilisent pas les composés de formules générales (Xa) à (Xk). Ces solvants peuvent être par exemple, l'eau, les alcanes linéaires ou ramifiés ou les alcools. Les solvants organiques préférés sont l'hexane et l'heptane. La quantité de solvant par rapport au poids de support poreux contenant les composés de formules générales (Xa) à (Xk) est de 1 fois à 100 fois en volume par rapport au poids de support. La quantité préférée est de 10 fois. L'agent réticulant est ensuite additionné à reflux du solvant. Il est choisi parmi les composés de formule générale (XIII) ou (XIV), les agents réticulants préférés étant l'éthane-dithiol, le butane-dithiol, le 1,1,3,3-tétraméthyledisiloxane ou le 1,1,4,4-tétraméthylidisilyléthylène.

L'addition d'un initiateur de radicaux libres comme agent réticulant est nécessaire pour obtenir les composés de formule générale (I). La quantité

d'initiateur de radicaux libres varie de 0,1 à 5 % en poids par rapport au poids de composé de formule générale (Xa) à (Xk), la quantité préférée étant de 1 %. La quantité de composés de formule générale (XIII) ou (XIV), calculée sur le nombre de radicaux de formule générale (XI) portant les doubles liaisons éthyléniques réactives contenues dans les composés de formule générale (Xa) à (Xk), peut varier de la stoechiométrie à 10 fois la stoechiométrie, la quantité préférée correspondant à 4 fois la stoechiométrie. L'utilisation de composés de formule générale (XIV) requiert l'usage de catalyseur métallique dont la quantité varié de 0,05 à 1 % en poids par rapport au poids de composé de formule générale (XIV). La quantité préférée est de 0,2 %, le catalyseur métallique préféré est l'acide hexachloroplatinique.

La suspension réactionnelle est portée entre 30 et 150 °C, la température préférée étant de 80 °C. La durée de réaction s'échelonne de 12 heures à 5 jours, la durée préférée étant de 24 heures.

La suspension est filtrée puis lavée avec un rapport 1/1 à 1/100 (poids/volume) de préférence d'environ 1 g pour 10 ml dans un solvant organique polaire dans lequel les dérivés de polysaccharides de formule (Xa) à (Xk) sont solubles. Le solvant préféré est le tétrahydrofurane. On élimine les composés (Xa) à (Xb) non réticulés. On obtient ainsi des matériaux supports consistant en des supports poreux commerciaux contenant un pourcentage des composés de formule générale (I) et (II) inférieur à 80 %.

La préparation de dérivés de polysaccharides de formule générale (Xa) à (Xk) est connue per se et a par exemple été décrite par Oliveros dans la demande WO-A- 95/18 833.

L'estérification de polysaccharides ainsi que l'obtention de carbamates de polysaccharides sont réalisées respectivement par mise en réaction des polysaccharides avec des chlorures d'acides et des isocyanates.

Un solvant inerte qui ne réagit pas avec les chlorures d'acides et les isocyanates est utilisé. La réaction est en général menée en présence d'un catalyseur comme une amine tertiaire, par exemple la 4-(N,N-diméthyl amino) pyridine, dans la réaction d'estérification, et une base de Lewis, par exemple
5 une amine tertiaire, ou un acide de Lewis, par exemple un dérivé d'étain comme le dilaurate de dibutylétain, dans le cas de la réaction d'obtention des carbamates.

Un mode d'obtention préféré consiste à conduire la réaction d'estérification ou
10 d'obtention de carbamate dans un solvant organique de type base tertiaire comme la pyridine ou la quinoléine. Les chlorures d'acides ou les isocyanates préférés contiennent des groupements aryle, de type phényle en particulier, et peuvent être substitués, les substituants préférés étant les halogènes, et les groupements méthylène ou éthylène.

15

Les exemples suivants illustrent la présente invention mais n'en constituent nullement une limitation.

EXEMPLE 1.

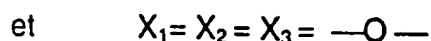
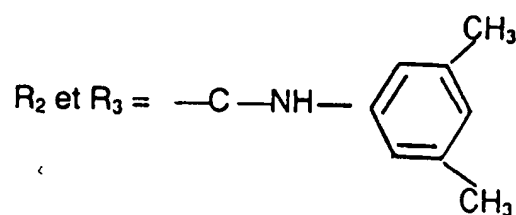
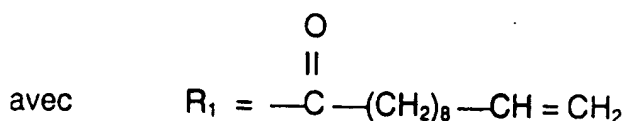
20

On met en suspension 0,5 g de cellulose native (commercialisée par la société Merck), contenant 3,1 mM de motifs glucose, dans 15 cm³ de toluène. Après déshydratation de la cellulose par distillation azéotropique jusqu'à siccité, on ajoute 40 cm³ de pyridine. Après distillation de 15 cm³ de solvant et
25 refroidissement, on ajoute 1,32 g de chlorure de 10-undécényle (6,5 mM). On chauffe au reflux pendant 1 heure et on effectue un prélèvement dont l'analyse (C = 67,55 % ; H = 9,27 %) montre que le degré de substitution est 1,8. On ajoute alors 0,850 g de 3,5-diméthyl-phénylisocyanate (5,6 mM) et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après filtration à chaud sur verre fritté n° 2, le
30 mélange réactionnel est versé dans 100 cm³ de méthanol. Après filtration, le précipité est dissous dans le minimum de pyridine. La solution est filtrée sur verre fritté n° 2 et le filtrat est versé dans un mélange éthanol-eau (1/1 en

volumes). Après filtration et lavage au méthanol, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 68,58 % ; H = 8,67 % ; N = 2,12 %
- degré de substitution : 1,8 (undécénoyle), 0,9 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

On obtient un composé de formule générale (Xd)



Ce composé est référence Xd-E1

4 grammes de composé Xd-E1 sont dissous dans 80 ml d'oxyde de mésityle. La solution obtenue est conservée en l'état et divisée en 4 parties. Elle est référencée SOL(Xd-E1).

1 gramme de composé Xd-E1, soit 20 ml de la solution précédente SOL(Xd-E1), sont coulés sur une solution agitée et préalablement préparée de dodécyl sulfate de sodium aqueuse à 0,7 % et contenant 1 % d'alcool polyvinylique de masse comprise entre 13 000 et 23 000. Les deux phases sont émulsionnées par agitation mécanique à 500 tours/minute à température ambiante pendant 30 minutes puis la masse réactionnelle est portée à reflux de l'oxyde de mésityle. L'oxyde de mésityle est distillé lentement à pression ordinaire. Après refroidissement, la suspension est filtrée puis lavée à l'eau. La poudre est séchée. La polydispersité des billes obtenues est contrôlée en

microscopie électronique à balayage. La taille est comprise entre 1 et 22 μm avec une majorité entre 8 et 18 μm .

Les billes obtenues précédemment sont mises en suspension dans 4 ml de toluène. On porte la masse réactionnelle à reflux du toluène et on ajoute 60 ml d'éthane dithiol et 10 mg de peroxyde de benzoyle. Le reflux est maintenu pendant 24 heures. 10 mg de peroxyde de benzoyle sont additionnés toutes les 3 heures. La suspension est refroidie, filtrée, puis lavée au tétrahydrofurane et à l'éthanol. Les billes sont séchées 24 heures à 60 °C sous vide.

Une colonne HPLC de 100 x 46 mm est ensuite remplie avec ces billes et la colonne est introduite dans un système HPLC. Un premier test est réalisé dans un mélange heptane/isopropanol 90/10. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 1.

Un second test est ensuite réalisé dans le chloroforme pur.

Soluté test : 2,2,2,-trifluoro-1-(9-anthryl)éthanol

Colonne 100 x 4,6 mm

Débit : 1 ml/min

Détection U.V. 254 nm, To 1,2 mm.

Les facteurs de capacité et le facteur de sélectivité obtenus sont les suivants :

$k'_1 = 14,7$ - $k'_2 = 21,8$ - $\alpha = 1,5$ (voir figure 2).

EXEMPLE 2.

20 ml de la solution de l'exemple 1 contenant 1 g de composé Xd-E1 et référencée SOL(Xd-E1) est coulée sur une solution aqueuse agitée de dodécyle sulfate de sodium à 1 % et contenant 1,5 % d'alcool polyvinylique de masse comprise entre 13 000 et 23 000. Les deux phases sont émulsionnées par agitation mécanique à 800 tours/minute à température ambiante pendant 30 minutes, puis la masse réactionnelle est portée à reflux de l'oxyde de

mésityle. Ce dernier est évaporé à pression ordinaire. Après refroidissement, la suspension est filtrée et lavée à l'eau. La poudre est séchée. Le diamètre des billes est mesuré par granulométrie laser (Mastersizer Micro de Malvern). La répartition des diamètres est montrée sur la figure 3.

5

Les billes obtenues précédemment sont mises en suspension dans un mélange toluène/heptane 50/50 (4ml/4ml). 300 mg de tétraméthylidisilyléthylène sont additionnés ainsi que 50 mg d'acide hexachloroplatinique. Le milieu réactionnel est porté à reflux 48 heures. La suspension est refroidie, filtrée puis lavée au tétrahydrofurane et à l'éthanol. Les billes sont séchées 24 heures à 60 °C sous vide.

10

Une colonne HPLC de 100 x 4,6 mm est ensuite remplie avec ces billes et la colonne est introduite dans un système HPLC. Une première série de tests est réalisée dans un mélange heptane/isopropanol/diéthylamine 90/10/0,1. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 4.

15

Un test est ensuite effectué sur l'indapamide dans le 1,2-dichloréthane pur.

20

On obtient :

$k'_1 = 7,3$ - $k'_2 = 9,7$ - $\alpha = 1,3$ (voir figure 5).

EXEMPLE 3.

25

20 ml de la solution de l'exemple 1, référencée SOL(Xd-E1) et contenant 1 g de composé Xd-E1 est coulée sur une solution aqueuse agitée de dodécyl sulfate de sodium à 1 % et contenant 1,5 % d'alcool polyvinylique de masse comprise entre 13 000 et 23 000. Les deux phases sont émulsionnées par agitation mécanique à 800 tours/minute pendant 30 minutes à température ambiante. La masse réactionnelle est ensuite portée à 50 °C et l'oxyde de mésityle évaporé sous vide de la trompe à eau (entre 10 et 50 mmHg) Après refroidissement, la suspension est filtrée et lavée à l'eau. La poudre est séchée.

30

Les billes obtenues précédemment sont mises en suspension dans un mélange toluène/heptane 50/50 (4ml/4ml) et la masse réactionnelle est portée à reflux pendant 5 jours. 10 mg de peroxyde de benzoyle sont additionnés toutes les 6 heures. La suspension est filtrée puis lavée au tétrahydrofurane et à l'éthanol.

5 Les billes sont séchées 24 heures à 60 °C sous vide. L'aspect des billes est contrôlé en microscopie électronique à balayage (M.E.B.). Le diamètre des billes s'échelonne de 1 à 50 μm .

Une colonne HPLC de 100 x 4,6 mm est ensuite remplie avec les billes et la

10 colonne est introduite dans un système HPLC. Une première série de tests est réalisée dans un mélange heptane/isopropanol 90/10 (voir figure 6).

Un second test est ensuite réalisé dans le chloroforme pur (voir résultats figure 7).

15

EXEMPLE 4.

20 ml de la solution référencée SOL(Xd-E1) de l'exemple 1 et correspondant à 1 g de composé Xd-E1 est mise sous agitation et 5 g de gel de silice de

20 granulométrie 10 μm et de diamètre de pores 300 Å sont additionnés. La suspension est homogénéisée pendant 1 heure à température ambiante et l'oxyde de mésityle est évaporé à pression ordinaire. La poudre obtenue est séchée à 60 °C sous vide. Elle est ensuite reprise dans 40 ml d'un mélange heptane/toluène 50/50 et portée à reflux. 200 μl d'éthane dithiol sont

25 additionnés et la masse réactionnelle est portée à reflux 48 heures. La suspension est filtrée et lavée au tétrahydrofurane puis à l'éthanol. La poudre est séchée (poids sec 6 g).

3 grammes de la poudre précédente sont portées dans une colonne HPLC

30 250 x 4,6 mm et la colonne est introduite dans un système HPLC.

Le test est effectué dans les conditions suivantes :

Soluté test : 2,2,2,-trifluoro-1-(9-anthryl)éthanol non racémique

Colonne : Xd-E1 - 250 x 4,6 mm

λ : 254 nm - D.O. = 0,1 - Débit = 1 ml/mn

5 Phase mobile : Chloroforme pur

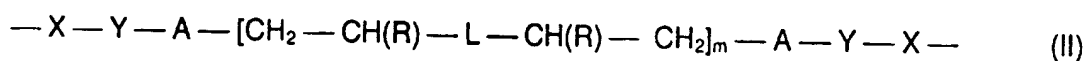
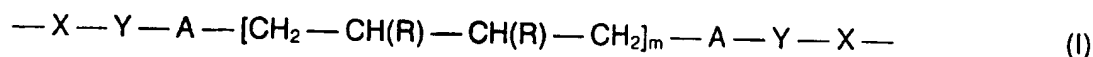
Vitesse de défilement : 2 mm/mn

Les facteurs de capacité et le facteur de sélectivité obtenus sont les suivants :

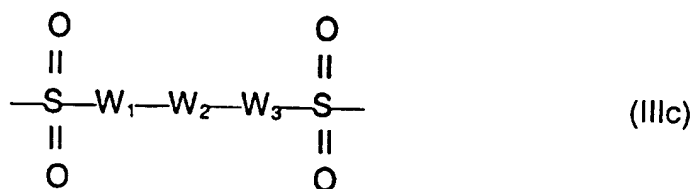
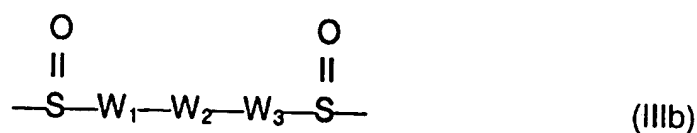
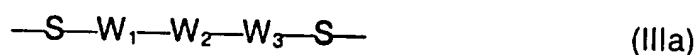
$k'_1 = 2,0$ - $k'_2 = 3,7$ - $\alpha = 1,8$

REVENDICATIONS

1. Composés polymères réticulés en un réseau tridimensionnel caractérisés en ce qu'ils comportent un radical de formule générale (I) ou (II)



où X représente un atome d'oxygène ou le groupement —NH, m est le nombre entier non nul au plus égal à 5, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente une simple liaison, un groupe —NH—CO—, un groupement —NH—CS— ou un groupement —CO—, A représente une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 21 atomes de carbone, un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone, L représente un radical bis-thioéther, de formule générale (IIIa), bis-sulfoxyde, de formule générale (IIIb) ou bis-sulfone, de formule générale (IIIc), ou un bis-silane, de formule générale (IV), ci-après :

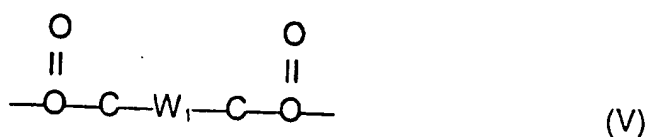


où S représente un atome de soufre, O un atome d'oxygène et Si un atome de silicium et où

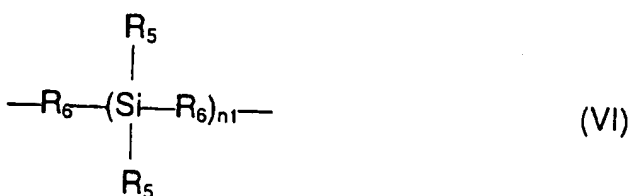
- W_1 et W_3 identiques ou différents, représentent chacun :

- un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 21 atomes de carbone, un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone, ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone ;

- W_2 représente une simple liaison, W_1 , un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un diester symétrique de formule

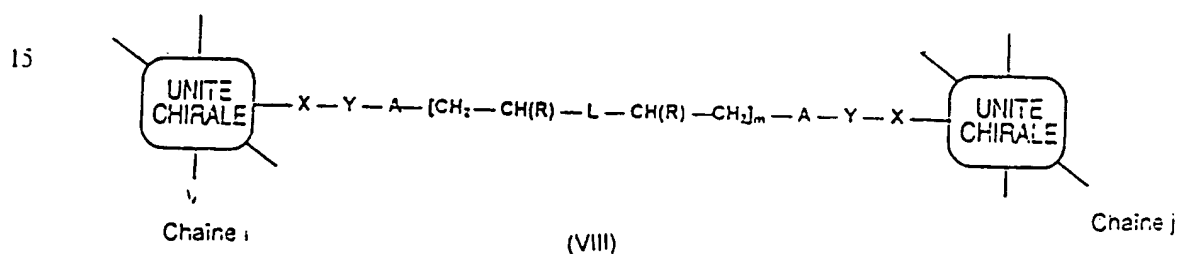
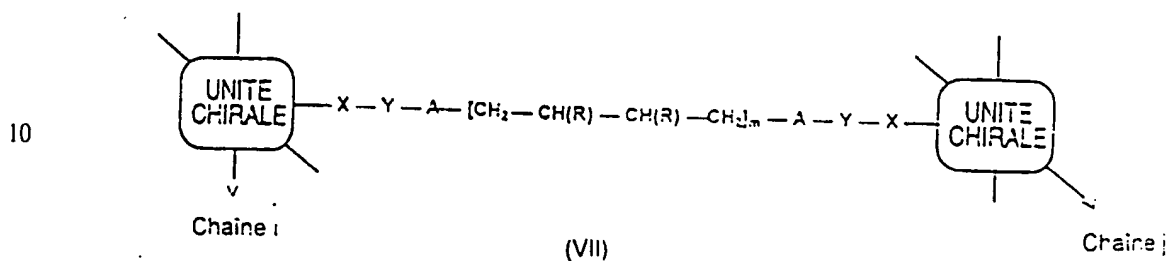


- R_5 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou l'hydrogène, et R_4 représente le radical



où R_6 est $(\text{CH}_2)_{n2}$ ou l'oxygène et où $n1$ varie de 0 à 3 000 et $n2$ de 0 à 10, les radicaux arylènes contenus respectivement dans les radicaux de formules générales (I) et (II) pouvant être substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro ; les radicaux arylènes contenus dans les radicaux de formule générale (I) et (II) étant, de préférence, des radicaux phénylènes ou des radicaux naphtylènes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkyloxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupe nitro.

2. Composés polymères réticulés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les radicaux de formule générale (I) et (II) sont liés à des unités chirales osidiques d'un enchaînement linéaire, ramifié ou cyclique d'un dérivé de polysaccharide ou d'oligosaccharide selon les formules générales (VII) et (VIII) :



où X, Y, A, R, L et m ont la même signification que dans la revendication 1, et dans lesquels le symbole de formule générale (IX)

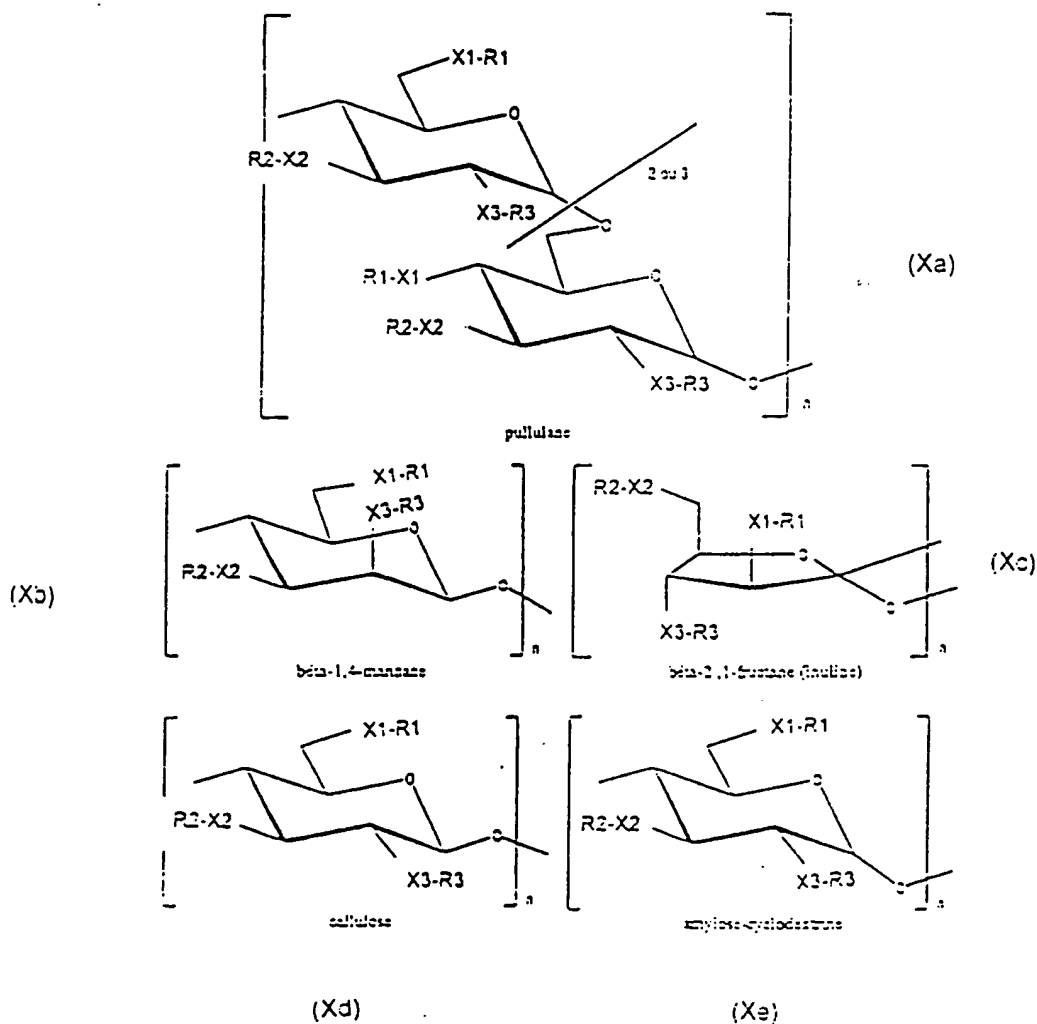


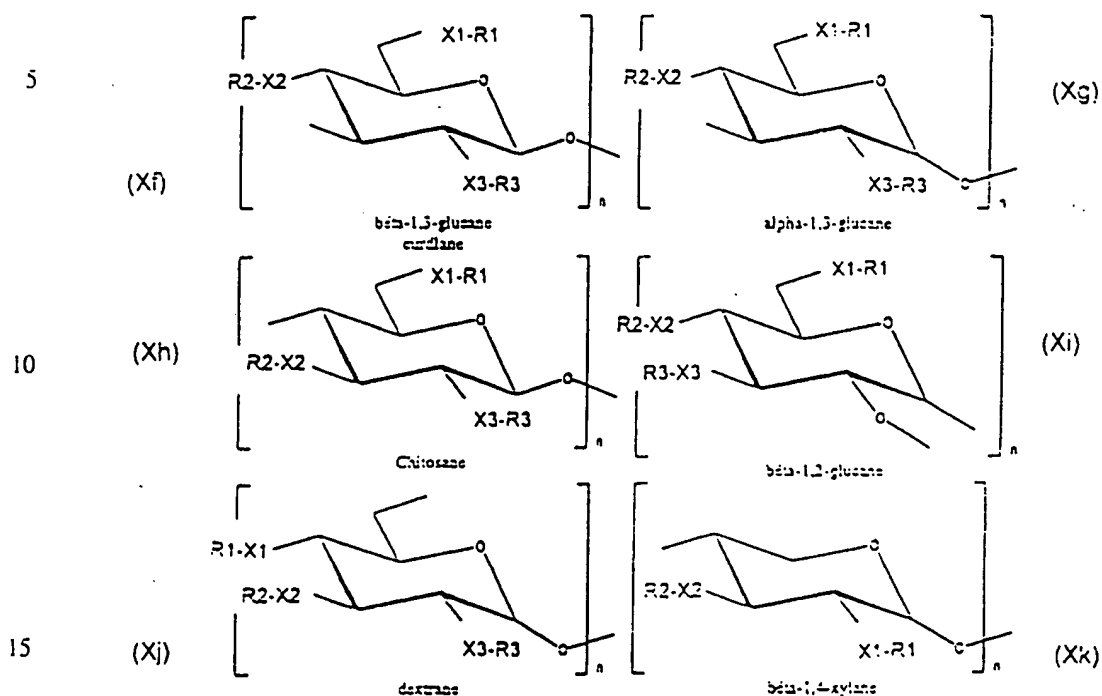
représente une unité chirale osidique d'un enchaînement linéaire, ramifié ou cyclique d'un dérivé de polysaccharide ou d'oligosaccharide, étant entendu que "chaîne i" et "chaîne j" symbolisent le fait que les unités chirales à chaque extrémité des radicaux de formule (I) et (II) sont situées sur des chaînes

distinctes, ou des enchaînements distincts d'unités osidiques, au sein du polysaccharide ou de l'oligosaccharide.

3. Composés polymères réticulés selon l'une des revendications 1 et 2 et
5 caractérisés en ce qu'ils sont insolubles dans les solvants organiques polaires, cette insolubilité étant obtenue par réticulation entre les chaînes desdits dérivés de polysaccharides.

4. Dérivés de polysaccharides ou d'oligosaccharides selon la revendication 2
10 caractérisés en ce qu'ils possèdent les formules générales (Xa) à (Xk) :



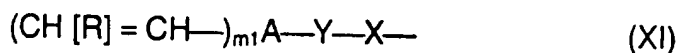


dans lesquelles :

20 a) les symboles X_1 , X_2 et X_3 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'oxygène ou le groupement —NH— ;

b) chacun des symboles R_1 , R_2 et R_3 représentent indépendamment :

- un radical éthylénique ayant la formule générale



25 dans laquelle $m1$ est un nombre entier non nul au plus égal à 5, Y représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente une simple liaison, un groupement —NH—CO— , un groupement —NH—CS— ou un groupement —CO— , A représente une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 21 atomes de carbone, un radical arylène

30 linéaire ou ramifié ayant de 6 à 18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone, et où X représente indifféremment X_1 , X_2 ou X_3 ;

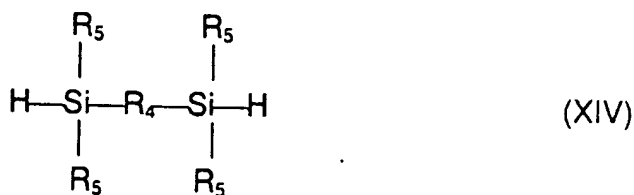
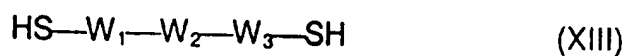
- ou un radical ayant la formule $A_2-A_1-CX_5-$ (XII)

dans laquelle X_5 représente un atome d'oxygène ou de soufre, A_1 représente une simple liaison ou un groupement $-NH-$ et A_2 représente un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone, un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone ;

- ou un atome d'hydrogène ou un groupe NO_2 ;

n étant un nombre entier compris entre 5 et 20 000, étant entendu que dans chaque unité chirale osidique (Xa) à (Xk), l'un au moins des symboles X_1 , X_2 et X_3 représente un atome d'oxygène, et que dans au moins une partie des unités osidiques chirales constituant une des chaînes du dérivé de polysaccharide, l'un au moins des symboles R_1 , R_2 ou R_3 représente un radical de formule générale (XI) et l'un au moins des symboles R_1 , R_2 ou R_3 représente un radical de formule générale (XII).

5. Composés polymères réticulés selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que les composés de formule générale (VII) et (VIII) sont obtenus par mise en réaction des composés de formule générale (Xa) à (Xk), sur eux-mêmes ou sur des composés de formule générale :



où S, Si, W_1 , W_2 , W_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la revendication 1.

6. Composés polymères réticulés selon la revendication 2 caractérisés en ce que l'unité chirale osidique de formule générale (IX) correspond à au moins 1 unité osidique chirale d'un composé des formules générales (Xa) à (Xk).
- 5 7. Composés polymères réticulés selon l'une des revendications 5 et 6 caractérisés en ce que les composés de formules générales (VII) et (VIII) sont obtenus par mise en réaction des radicaux éthyléniques de formule générale (XI) avec les composés de formules générales (XIII) et (XIV).
- 10 8. Composés polymères réticulés selon l'une des revendications 5 à 7 caractérisés en ce que les composés de formule générale (IX) tels que schématisés dans les composés de formule générale (VII) et (VIII) sont situés sur des chaînes différentes, ou des enchaînements osidiques distincts, d'un dérivé de polysaccharide de formule générale (Xa) à (Xk), et que les liaisons
- 15 inter-chaînes ainsi créées confèrent aux composés de formule générale (VII) et (VIII) leurs propriétés d'insolubilité.
9. Composés polymères réticulés selon l'une des revendications 1 à 8 et caractérisés en ce que les radicaux de formules générales (IIIb) et (IIIc) sont
- 20 obtenus par réaction d'oxydation des composés comportant les radicaux de formule générale (IIIa).
10. Dérivé de polysaccharide selon la revendication 4 dans lequel les radicaux arylènes ou aryles contenus respectivement dans les radicaux de formule
- 25 générale (XI) et (XII) sont substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro.
- 30 11. Dérivé de polysaccharide selon la revendication 10 caractérisé en ce que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou naphtyles et/ou les radicaux arylènes sont des radicaux phénylènes ou naphtylènes.

12. Dérivé de polysaccharide selon l'une des revendications 4, 10 et 11, caractérisé en ce que le degré de polymérisation est compris entre 5 et 2 000.

13. Dérivé de polysaccharide selon l'une des revendications 4 et 10 à 12, caractérisé en ce qu'il contient de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (XI) par unité structurale et de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (XII) par unité structurale.

14. Procédé de préparation d'un dérivé de polysaccharide selon l'un des revendications 4 et 10 à 13 caractérisé en ce que l'on fait agir sur un polysaccharide non modifié :

- un produit de formule générale $[\text{CH}(\text{R})=\text{CH}]_m\text{A}-\text{Y}_1$ (XV) dans laquelle A est défini comme dans la revendication 1 et Y_1 représente un atome d'halogène, un reste $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ou $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ ou un reste $-\text{CO}-\text{Z}$ dans lequel Z représente un atome d'halogène, pour introduire un radical éthylénique de formule générale (XI) ;

- un isocyanate ou un isothiocyanate de formule générale $\text{A}_2-\text{N}=\text{C}=\text{X}_4$ (XVI) dans laquelle A_2 est défini comme dans la revendication 1 et X_4 représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un produit de formule générale $\text{A}_2-\text{A}_1-\text{CO}-\text{Z}_1$ (XX) dans laquelle A_2 et A_1 sont définis comme dans la revendication 1 et Z_1 représente un atome d'halogène, pour introduire un radical de formule générale (XII).

15. Procédé de préparation d'un composé polymère réticulé selon les revendications 1 à 3 et 5 à 9 caractérisé en ce que les composés de formules générales (Xa) à (Xk) sont mis en solution dans un solvant organique polaire,

- soit par réaction des radicaux éthyléniques de formule générale (XI) sur eux-mêmes, par action d'un initiateur de radicaux libres, comme l' α,α' -azoisobutyronitrile, pour créer un réseau tridimensionnel entre les chaînes du dérivé de polysaccharide et caractérisé en ce que ce réseau contient un radical de formule générale (I) ;

- soit par réaction des radicaux éthyléniques de formule générale (XI) avec des composés bis-sulfydryles de formule générale (XIII); en présence d'initiateur de radicaux libres, comme l' α,α' -azo-isobutyronitrile, pour créer un réseau tridimensionnel entre les chaînes du dérivé de polysaccharide et caractérisé en ce que ce réseau contient un radical de formule générale (II) et où le symbole (L) es représenté par un radical bis-thioéther de formule générale (IIIa), les radicaux de formule générale (IIIa) pouvant être ensuite subséquemment transformés en radicaux de formule générale (IIIb) ou (IIIc) par addition d'une quantité suffisante d'agent oxydant, par rapport à la quantité de soufre présente dans lesdits composés ;
- soit par réaction des radicaux éthyléniques de formule générale (XI) avec des composés bis-hydrogénosilanes de formule générale (IV), en présence d'un catalyseur métallique, pour créer un réseau tridimensionnel entre les chaînes du dérivé de polysaccharide et caractérisé en ce que ce réseau contient un radical de formule générale (II) et où le symbole (L) est représenté par un bis-silane de formule générale (IV).

16. Matériaux supports caractérisés en ce qu'ils contiennent essentiellement des composés de formule générale (I) et (II) selon la revendication 1.

17. Matériaux supports selon la revendication 16 caractérisés en ce qu'ils sont sous forme de billes.

18. Matériaux supports selon la revendication 16 caractérisés en ce qu'ils contiennent un pourcentage inférieur à 80 % de composés de formule générale (I) et (II).

19. Matériaux supports selon la revendication 18 caractérisés en ce qu'ils sont obtenus à partir de supports poreux commerciaux de nature minérale ou organique.

20. Méthode de préparation de matériaux supports selon l'une des revendications 16 à 19 contenant essentiellement les composés polymères réticulés caractérisée en ce que un dérivé de polysaccharide de formule générale (Xa) à (Xk) selon la revendication 4 est mis en solution dans un solvant polaire organique puis précipité sous forme de billes, lesdites billes sont ensuite réticulées in situ par mise en réaction des radicaux éthyléniques de formule générale (XI) sur eux-mêmes ou par mise en réaction avec les composés de formule générale (XIII) ou (XIV), de manière à obtenir des billes de matériaux supports contenant essentiellement les composés polymères réticulés de formule générale (I) et (II).

21. Méthode de préparation de billes précipitées contenant essentiellement les dérivés de polysaccharides de formule générale (Xa) à (Xk) selon la revendication 17 caractérisée en ce que lesdits dérivés de polysaccharides sont dissous dans un solvant organique polaire et que la solution organique obtenue est coulée sur une solution aqueuse contenant un agent tensioactif anionique et un stabilisant d'émulsion et que l'émulsion obtenue est chauffée pour éliminer le solvant organique.

22. Méthode de préparation de billes précipitées selon la revendication 17 caractérisée en ce que le solvant organique polaire est l'oxyde de mésityle, l'agent tensioactif anionique le sodium dodécyl sulfate et le stabilisant d'émulsion, un dérivé polyhydroxylé possédant un nombre d'atomes de carbone supérieur à 16.

23. Méthode de préparation de billes précipitées selon la revendication 17 caractérisée en ce que les billes ont une dimension comprise entre 0,1 et 300 μm et une surface spécifique de 10 à 100 m^2/g .

24. Méthode de préparation de billes précipitées selon la revendication 21 caractérisée en ce que les billes précipitées de dérivés de polysaccharides sont réticulées in situ par mise en réaction des radicaux éthyléniques de

42 2704100

formule générale (XI) sur eux-mêmes, par action d'un initiateur de radicaux libres, ou par mise en réaction avec des composés de formule générale (XIII) ou (XIV), de manière que l'on obtienne les composés polymères réticulés sous forme de billes constituant un matériau support insoluble dans les solvants organiques polaires, et que les billes de matériau support aient une dimension comprise entre 0,1 μm à 300 μm et une surface spécifique de 10 à 100 m^2/g .

25. Méthode de préparation de matériaux supports selon l'une des revendications 16 à 19 caractérisé en ce qu'une solution de solvant organique contenant les composés de formule générale (Xa) à (Xk) est additionnée à un support poreux commercial pulvérent ; le milieu est chauffé pour évaporer le solvant. La poudre obtenue et contenant les composés (Xa) à (Xk) est mise en suspension dans un solvant dans lesquels lesdits composés sont insolubles et le milieu est porté à reflux. Un agent réticulant comme un initiateur de radicaux libres ou un composé de formule générale (XIII) ou (XIV) est additionné ; après réaction, la suspension est filtrée et lavée dans un solvant organique polaire dans lesquels les composés de formule générale (Xa) à (Xk) sont solubles pour éliminer ces derniers.

26. Méthode de préparation de matériaux supports selon la revendication 25 caractérisée en ce que les supports poreux commerciaux pulvérents sont des oxydes minéraux ou du polystyrène-divinylbenzène et qu'ils possèdent un diamètre de particule compris entre 1 et 300 μm et un diamètre de pore compris entre 30 et 10 000 Å.

27. Procédé utilisant les matériaux supports obtenus selon l'une des revendications 16 à 19, pour la préparation et la séparation d'énantiomères, et caractérisé en ce qu'il met en oeuvre des moyens de chromatographie liquide ou gazeuse ou supercritique, ou des moyens d'électrophorèse ou d'électrochromatographie.

28. Procédé utilisant les matériaux supports obtenus selon l'une des revendications 16 à 19, pour la préparation et la séparation d'énantiomères, et caractérisé en ce qu'il met en oeuvre des moyens de chromatographie liquide ou supercritique utilisant les solvants organiques polaires.

5

29. Procédé utilisant la percolation au travers de membranes et caractérisé en ce que les membranes contiennent les composés polymères réticulés selon l'une des revendications 1 à 3 et 5 à 9.

10 30. Procédé de synthèse organique en phase hétérogène caractérisé en ce que la phase hétérogène est constituée d'un matériau support selon les revendications 16 à 19.

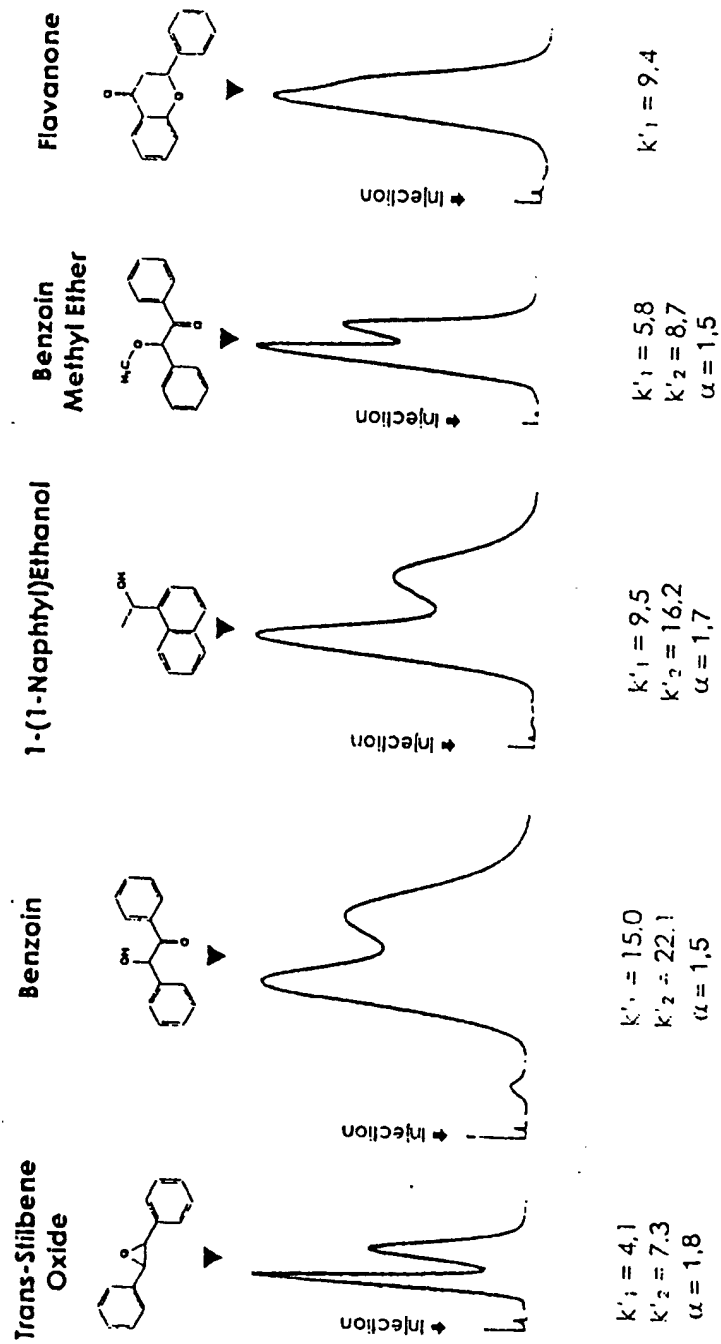


Fig. 1

2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)éthanol
(non racemic)

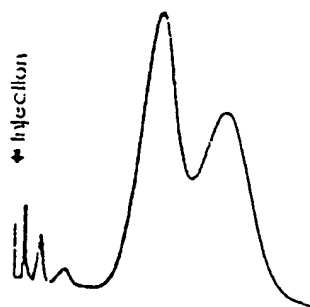
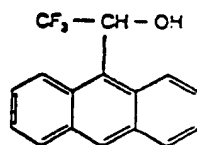


Fig. 2

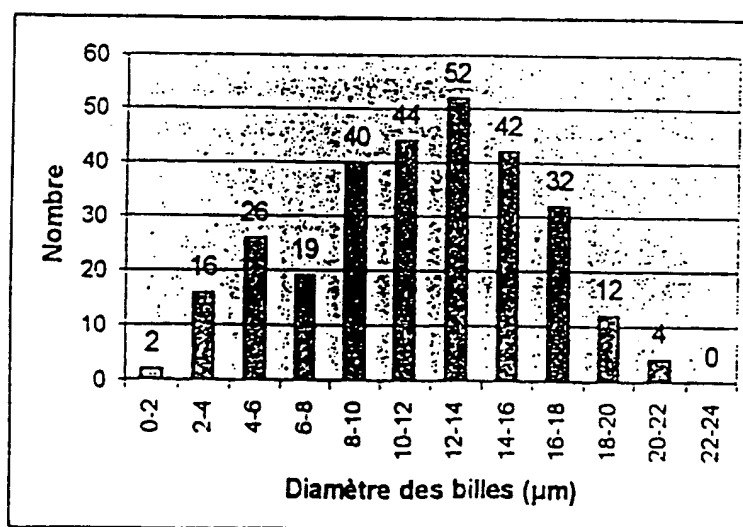


Fig. 3

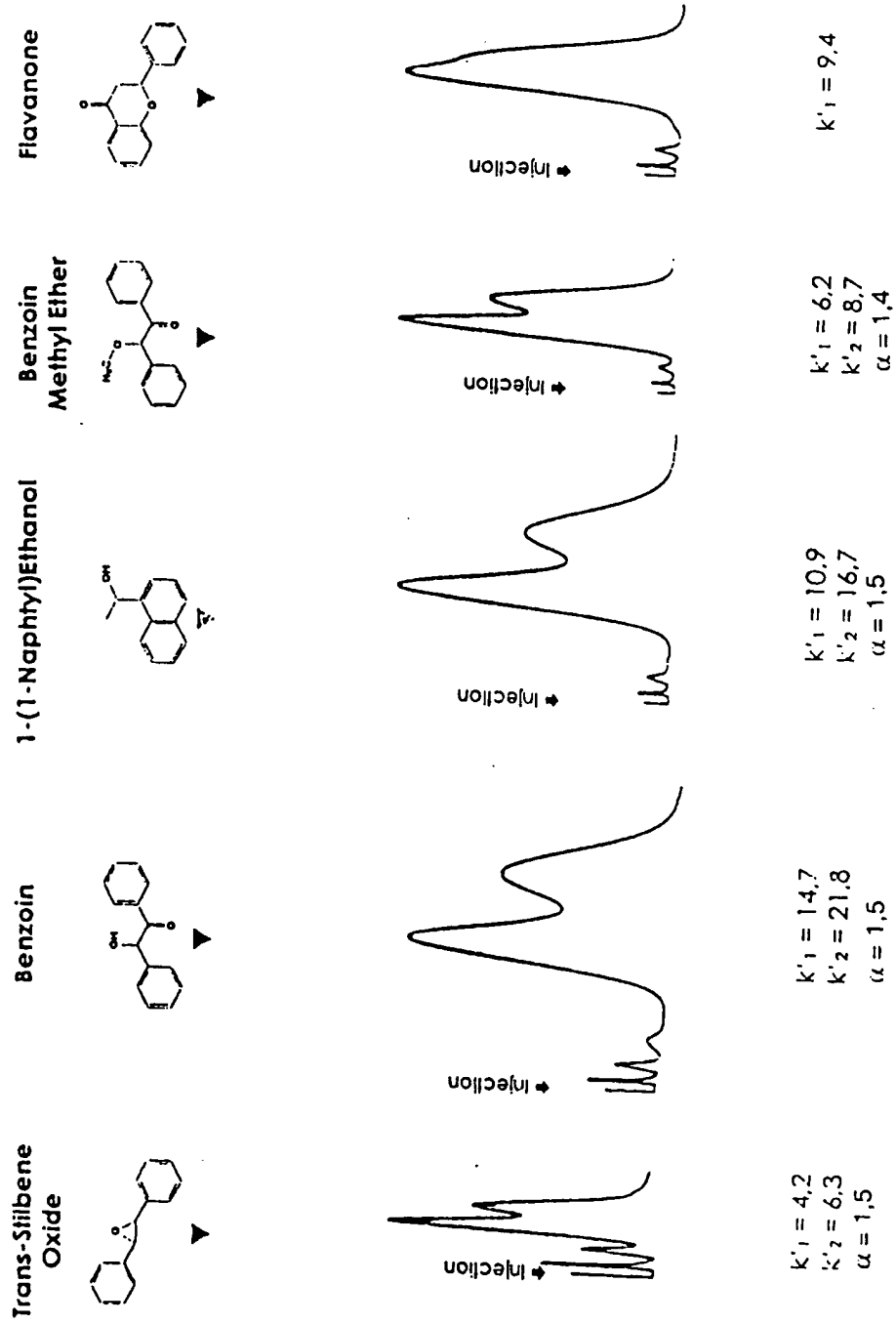


Fig. 4

INDAPAMIDE

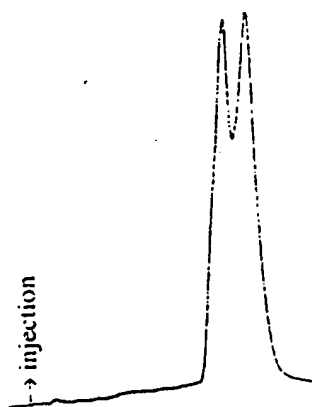
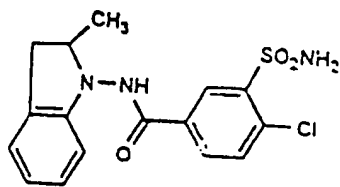


Fig. 5

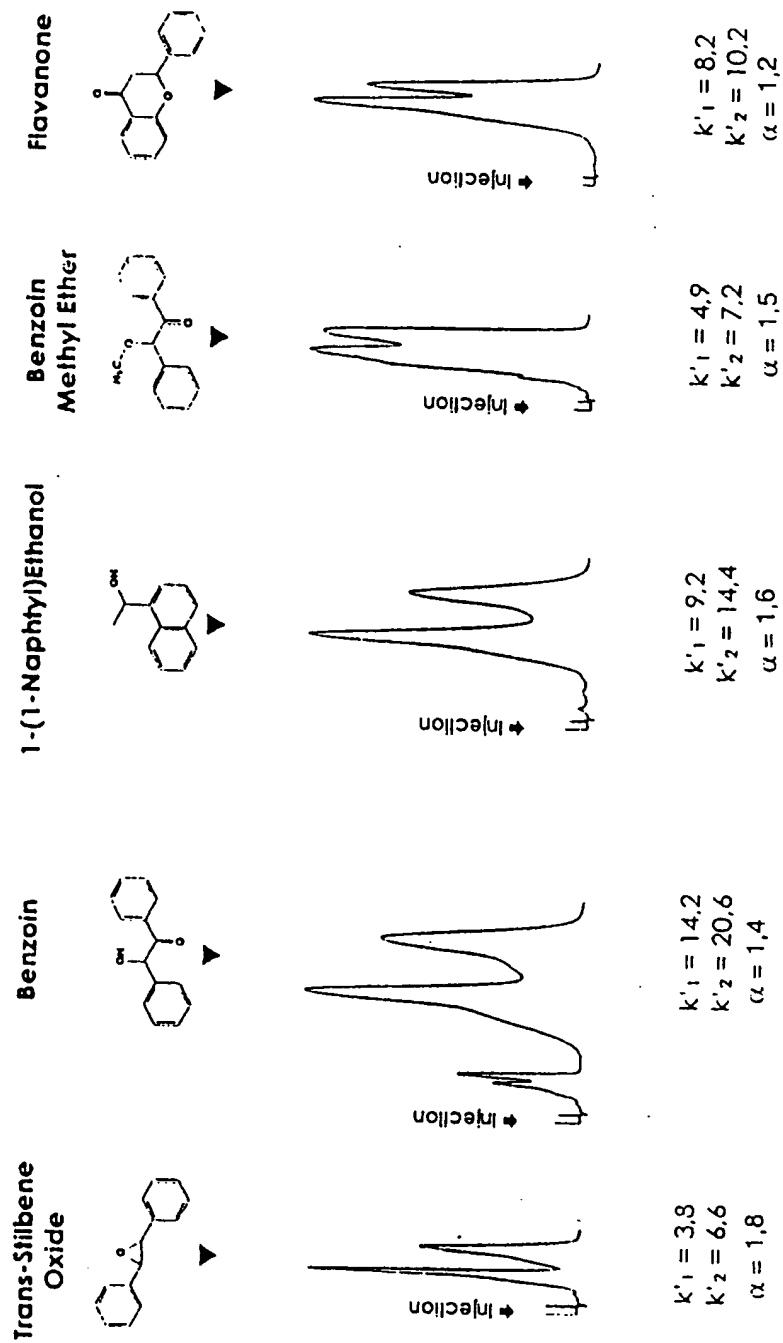
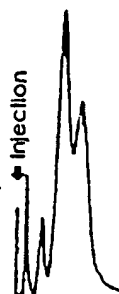
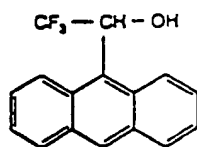


Fig. 6

2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)éthanol
(non racemic)



$$k'_1 = 4.2$$

$$k'_2 = 6.3$$

$$\alpha = 1.5$$

Fig. 7

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 568677
FR 9811376

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR 1 307 274 A (J.P.STEVENS & CO.) 11 février 1963 * page 2, colonne DROITE, alinéa 8 * ---	1-13
X	GIULIANA C. TESORO: "Cross-Linking of Cellulose with Polyfunctional Sulfones under Anhydrous conditions." TEXTILE RESEARCH JOURNAL., vol. 32, no. 3, 1 mars 1962, pages 189-201, XP002102343 US * page 189 - page 190 * ---	1
X	EP 0 168 363 B (PORATH JERKER) 30 août 1989 * page 3, ligne 35 - ligne 50; revendication 3 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C08B C07B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 mai 1999		Lensen, H
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.